

(51)

Int. Cl.:

C 07 d, 63/18

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2 032 687

Aktenzeichen: P 20 32 687.8

Anmeldetag: 2. Juli 1970

Offenlegungstag: 5. Januar 1972

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: —

(33)

Land: —

(31)

Aktenzeichen: —

(54)

Bezeichnung:

Neue 2-Aminoalkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidine

(61)

Zusatz zu:

1 940 572

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt.

Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.; Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.;
Schröter, Wolfgang, Dr. med.; 7950 Biberach

DT 2032687

ORIGINAL INSPECTED

12.71 109 882/1839

23/90

Case 5/471

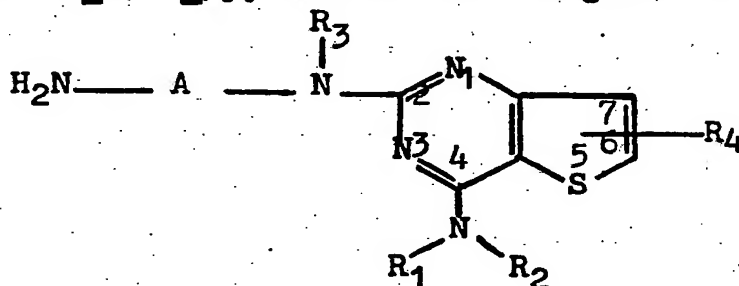
Dr. Fl./Kp.

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS
=====

Neue 2-Aminoalkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidine

[2. Zusatz zum DBP.....(Patentanmeldung P 19 40 572.2) und
1. Zusatz zum DBP.....(Patentanmeldung der gleichen Anmelderin
vom selben Tag mit dem Titel "Verfahren zur Herstellung von
neuen 2-Aminoalkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidinen", interne Be-
zeichnung Case 5/470, 1. Zusatz zu P 19 40 572.2)]7.

Im DBP.....(Aktenzeichen P 19 40 572.2) werden neue 2-Amino-
alkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



in der

R_1 und R_2 , die gleich oder voneinander verschieden sein können, Wasserstoffatome oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei die Reste R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom auch einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen, heterocyclischen Ring bilden können, der gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom unterbrochen und/oder durch einen Alkylrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen und

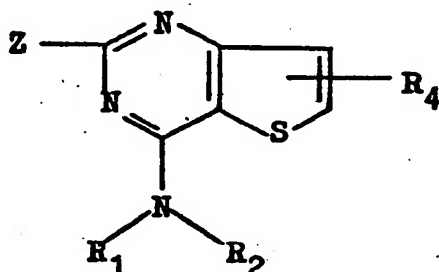
A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sie sind teilweise cardiovascular und/oder sedativ wirksam, insbesondere besitzen sie jedoch eine Hemmwirkung auf die Thrombocytenaggregation.

Es wurde nun festgestellt, daß weitere neue Verbindungen, welche unter die obige allgemeine Formel fallen, aber im DBP..... (Aktenzeichen P 19 40 572.2) nicht beschrieben werden, die gleichen wertvollen pharmakologischen Eigenschaften besitzen und sich gemäß den Verfahren des DBP..... (Aktenzeichen P 19 40 572.2) und des DBP..... (interne Bezeichnung Case 5/470, 1. Zusatz zu P 19 40 572.2) herstellen lassen.

Die Erfindung betrifft also neue Verbindungen der allgemeinen Formel I, diese lassen sich nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



II,

in der R_1 , R_2 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

Z ein Halogenatom, eine substituierte Mercaptogruppe oder einen Alkylsulfonylrest bedeutet, mit einem Diamin der allgemeinen Formel



III,

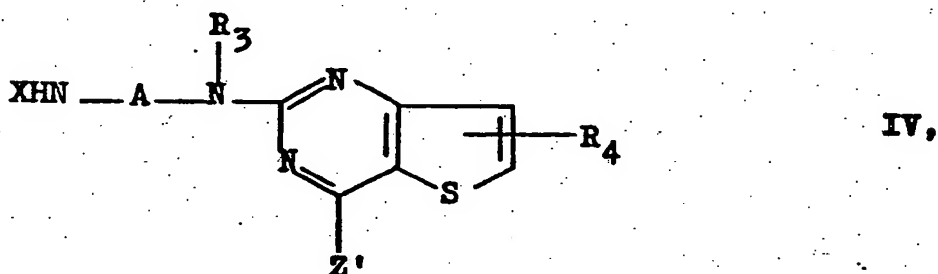
in der R_3 und A wie eingangs definiert sind und X ein Wasserstoffatom oder eine leichtabspaltbare Schutzgruppe wie zum Beispiel die Acetyl-, Benzoyl- oder p-Toluolsulfonylgruppe be-

deutet und gegebenenfalls Abspaltung eines Schutzrestes X.

Bedeutet der Rest Z ein Halogenatom, so ist die Anwesenheit eines halogenwasserstoffbindenden Mittels erforderlich.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels. Als halogenwasserstoffbindendes Mittel kann eine anorganische oder tertiäre organische Base verwendet werden; es kann jedoch auch ein mindestens molarer Überschuß des eingesetzten Diamins der Formel III als säurebindendes Mittel verwendet werden. Ein weiterer Überschuß dieses Diamins kann auch als Lösungsmittel benützt werden. Bedeutet X einen Schutzrest, so wird dieser nachträglich abgespalten, beispielsweise mittels Hydrolyse.

b) Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der die Reste R_3, R_4, X u. A die oben angegebenen Bedeutungen haben und der Rest Z' ein Halogenatom, eine freie oder substituierte Mercaptogruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel

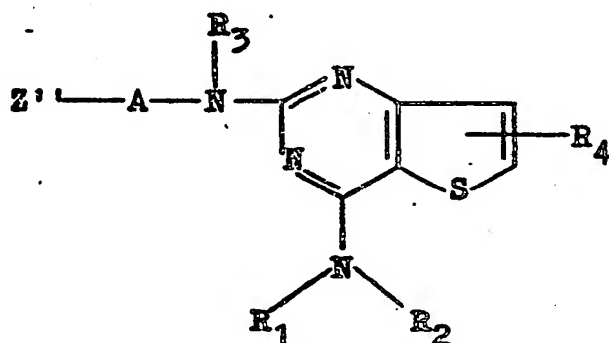


wobei R_1 und R_2 wie oben erwähnt definiert sind und gegebenenfalls Abspaltung eines Schutzrestes X.

Ist Z' ein Halogenatom, so ist für die Umsetzung die Anwesenheit eines halogenwasserstoffbindenden Mittels erforderlich.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels. Als halogenwasserstoffbindendes Mittel kann eine anorganische oder tertiäre organische Base verwendet werden; es kann jedoch auch ein mindestens molarer Überschuß des eingesetzten Amins als säurebindendes Mittel, ein weiterer Überschuß dieses Amins auch als Lösungsmittel verwendet werden. Bedeutet X einen Schutzrest, so wird dieser nachträglich abgespalten, beispielsweise mittels Hydrolyse.

c) Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



VI,

in der die Reste R_1 bis R_4 und A wie eingangs erwähnt definiert sind und Z'' ein Halogenatom bedeutet, mit Ammoniak oder mit einem beliebigen Carbonsäureamid bzw. Carbonsäureimid bzw. mit deren Metallsalzen und anschließender Abspaltung des Säurerestes aus dem hierbei entstandenen Carbonsäurederivat.

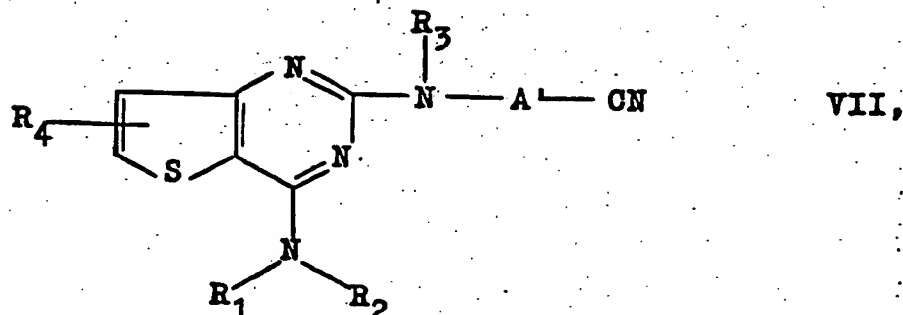
Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels.

Bei der Umsetzung mit Ammoniak wird dieser vorteilhafterweise im Überschuß eingesetzt und die Reaktion in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt.

Das bei der Verwendung eines Carbonsäureamids bzw. -imids entstandene Carbonsäurederivat wird mit Säuren oder Basen gespalten. Als Basen eignen sich besonders Hydrazin und Hydroxylamin.

109882/1839

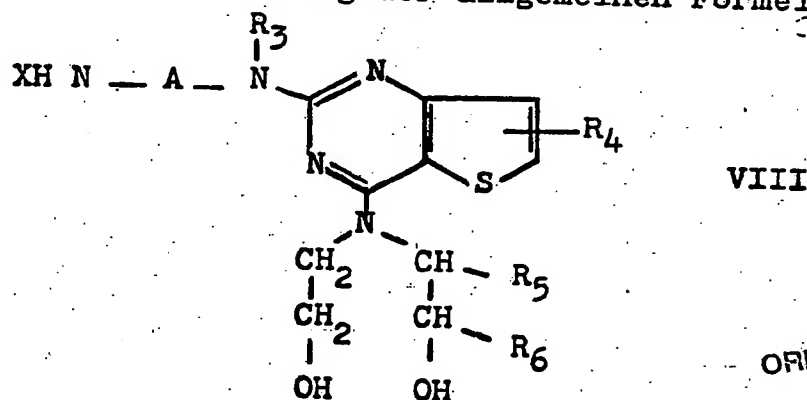
- d) Durch katalytische Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel



in der die Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und der Rest A' die Bedeutung des Restes A , jedoch um eine Methylengruppe verkürzt, besitzt.

Die Reduktion erfolgt vorteilhafterweise mittels in Gegenwart von Raney-Nickel, Palladium oder Platin aktivierten Wasserstoffs bei erhöhten Temperaturen und erhöhtem Druck. Im allgemeinen genügen Temperaturen zwischen 30 und 100°C bei einem Druck zwischen 20 und 150 Atmosphären.

- e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch einen Alkylrest substituierten Morpholin-ring bedeuten, durch intramolekulare Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



ORIGINAL INSPECTED

in der

die Reste X , R_3 , R_4 und A wie eingangs definiert sind und die Reste R_5 und R_6 Wasserstoffatome oder einer der Reste R_5 oder R_6 einen Alkylrest und der andere der Reste R_5 oder R_6 ein Wasserstoffatom darstellen, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels und gegebenenfalls Abspaltung eines Schutzrestes X .

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels und gegebenenfalls in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 175°C durchgeführt. Als Kondensationsmittel kommen Säuren wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder wasserfreie Metallsalze wie Zinkchlorid oder ein Kationenaustauscher in Frage. Als Lösungsmittel können höhere Kohlenwasserstoffe wie Tetralin

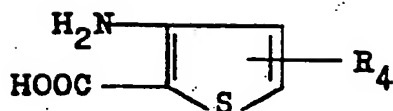
oder die als Kondensationsmittel verwendete Säure wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure verwendet werden. Die Umsetzung kann jedoch auch in der Schmelze durchgeführt werden; außerdem kann es von Vorteil sein, wenn die Cyclisierung unter Schutzgas durchgeführt wird. Ein Schutzrest X wird gegebenenfalls anschließend abgespalten, beispielsweise mittels Hydrolyse.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nachträglich auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als solche kommen beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Frage.

Die Herstellung der als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II wird in der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 14 70 356 beschrieben. Die Herstellung erfolgt durch Umsetzung einer 3-Aminothiophen-2-carbonsäure der allgemeinen Formel

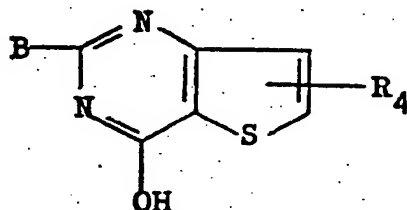
ORIGINAL INSPECTED

109882/1839



IX,

bzw. eines reaktionsfähigen Derivats hiervon mit Harnstoff oder Thioharnstoff bzw. Cyan- oder Thiocycansäure. Als reaktionsfähige Derivate der 3-Aminothiophen-2-carbonsäure kommen insbesondere deren Ester und Amide in Frage. Es entstehen dabei Verbindungen der allgemeinen Formel



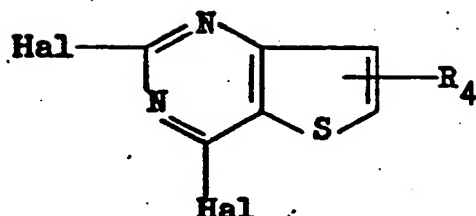
X,

in der der Rest R_4 die eingangs erwähnten Bedeutungen hat und B eine freie Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet. Setzt man Harnstoff oder Cyansäure mit einer Verbindung der Formel IX um, so entsteht eine Verbindung der Formel X, in der B eine freie Hydroxygruppe bedeutet. Verwendet man Thioharnstoff oder Thiocycansäure, so erhält man eine Verbindung der Formel X, in der B die freie Mercaptogruppe bedeutet. Diese Umsetzungen erfolgen allgemein bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C und gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, sofern Cyan- oder Thiocycansäure umgesetzt wird, oder in Gegenwart eines inerten, hochsiedenden Lösungsmittels, wie zum Beispiel von Toluol, Xylol oder Tetrahydronaphthalin.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der Z ein Halogenatom bedeutet, werden Verbindungen der allgemeinen Formel X, in der B eine freie Hydroxygruppe darstellt, nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Erhitzen mit einem Phosphorhalogenid, zuerst in eine Verbindung der allgemeinen

109882/1839

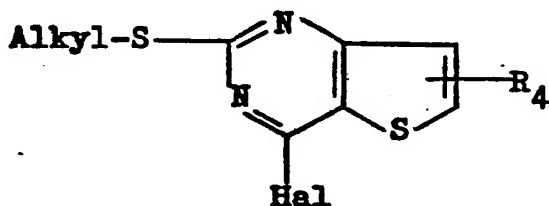
Formel



XI,

in der Hal ein Halogenatom bedeutet, überführt. Diese Verbindungen werden bei Zimmertemperatur oder leicht erhöhter Temperaturen in einem Lösungsmittel, zum Beispiel in Äthanol, mit Verbindungen der Formel V umgesetzt. Es entstehen dabei die Ausgangsverbindungen der Formel II, in der die Reste R_1 , R_2 und R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und Z ein Halogenatom bedeutet.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in der Z eine Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, werden Verbindungen der Formel X, in der B eine freie Mercaptogruppe bedeutet, durch Behandlung mit Alkylierungsmitteln, wie zum Beispiel Dialkylsulfaten oder Alkylhalogeniden, nach an sich bekannten Methoden, in die entsprechenden 2-Alkylmercapto-4-hydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidine überführt. Diese Verbindungen werden nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Erhitzen mit einem Phosphorhalogenid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel



XII

in der Alkyl ein beliebiger Alkylrest und Hal ein Halogenatom bedeutet, überführt. Diese Verbindungen werden anschließend bei Zimmertemperatur oder leicht erhöhten Temperaturen in einem Lösungsmittel, zum Beispiel in Äthanol, mit Verbindungen der Formel V umgesetzt. Es entstehen dabei die Ausgangsverbindungen

109882/1839

der Formel II, in der die Reste R_1 , R_2 und R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Alkylmercaptogruppe bedeutet. Diese so erhaltenen Verbindungen der Formel II können gewünschtenfalls anschließend mit Hilfe von Oxidationsmitteln, wie zum Beispiel Chlor oder Kaliumpermanganat, in solche Verbindungen der Formel II überführt werden, in denen Z der Alkylsulfonylrest bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X eine Schutzgruppe wie zum Beispiel die Acetyl-, Benzoyl- oder p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet, werden nach literaturbekannten Methoden hergestellt (vgl. Houben/Weyl Band XI/1, Seite 26 ff).

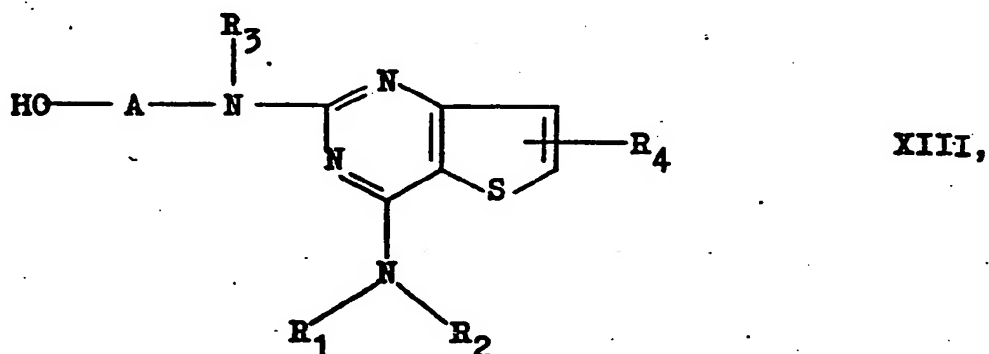
Die Verbindungen der Formel IV werden zum Beispiel wie folgt hergestellt: Durch Umsetzung einer 3-Amino-thiophen-2-carbonsäure der allgemeinen Formel IX bzw. eines reaktionsfähigen Derivats hiervon mit Thioharnstoff oder Thiocyanwasserstoffsäure; als reaktionsfähige Derivate der 3-Amino-thiophen-2-carbonsäure kommen insbesondere deren Ester und Amide in Frage. Dabei entstehen 2-Mercapto-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidine, deren freie Mercaptogruppe anschließend mittels Alkylhalogeniden alkyliert wird. Die so erhaltenen 2-Alkylmercapto-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidine werden mit Diaminen der Formel III



in der R_3 , X und A wie eingangs erwähnt definiert sind, zu den entsprechenden 2-Aminoalkylamino-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidinen, gegebenenfalls nach Abspaltung des Restes X, umgesetzt und diese anschließend zum Beispiel mittels Phosphoroxihalogeniden zu den Ausgangsverbindungen der Formel IV, in der Z' ein Halogenatom ist, halogeniert oder zum Beispiel mittels Diphosphorpentasulfid in die entsprechenden in 4-Stellung eine Mercaptogruppe auf-

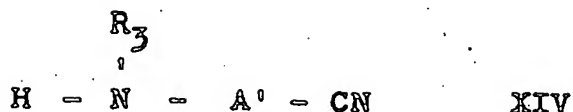
weisenden Ausgangsverbindungen der Formel IV überführt. Eine so erhaltene Ausgangsverbindung der Formel IV kann gewünschtenfalls anschließend mittels Alkylhalogeniden nach an sich gebräuchlichen Methoden alkyliert werden, wobei eine Verbindung der Formel IV entsteht, in der Z' eine Alkylmercaptogruppe bedeutet. Diese Verbindungen lassen sich leicht zu Verbindungen der Formel IV oxidieren, in der Z' einen Alkylsulfonylrest bedeutet. Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mittels Chlor oder Kaliumpermanganat.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI erhält man durch Umsetzung von 2-Hydroxyalkylamino-4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel XIII



in der die Reste R₁ bis R₄ und A wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Halogenierungsmitteln wie zum Beispiel Thionylchlorid. Die Umsetzung kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Verbindungen der Formel XIII sind durch die Deutsche Offenlegungsschrift 14 70 356 bekannt oder lassen sich in Anlehnung an die dort beschriebenen Methoden herstellen.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VII erhält man durch Umsetzung von Aminonitrilen der allgemeinen Formel XIV



in der

R_3 wie eingangs erwähnt definiert ist und A' die Bedeutung des Restes A, jedoch um eine Methylengruppe verkürzt, besitzt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II. Die Aminonitrile der Formel XIV sind zum Teil literaturbekannt oder lassen sich in Anlehnung an literaturbekannte Methoden herstellen (Houben/Weyl, Band XI/1, Seite 272 ff).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VIII lassen sich aus einem 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin der allgemeinen Formel XI durch Umsetzung mit einem entsprechenden Diäthanolamin und anschließender Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel III herstellen; stellt X einen Schutzrest dar, so kann dieser anschließend hydrolytisch abgespalten werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sie sind teilweise cardiovasculär und/oder sedativ wirksam, insbesondere hemmen sie jedoch die Aggregation der Thrombozyten.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung wurde nach der Methode von K. Breddin, Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965) bestimmt. Thrombozytenreiches menschliches Blutplasma wird nach Zugabe der Wirksubstanz langsam in einem Wasserbad rotiert.

Ein siliconbeschichteter Objektträger wird mit dem so behandelten Plasma beschichtet, gewaschen, fixiert und angefärbt. Der Grad der Thrombozytenaggregation wird mikroskopisch bestimmt.

Eine weitere Methode zur Bestimmung der hemmenden Wirkung auf die Aggregation der Thrombozyten stammt von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 [1964]). Die Aggregation wurde hierbei in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Dazu wurde der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension auf Zugabe von Adenosin-diphosphat (10^{-5} M/l) photometrisch gemessen und registriert. Die Wirksubstanzen wur-

den jeweils 10 Minuten vor der Adenosin-diphosphat-Zugabe zugesetzt. Die Aggregation der Thrombozyten wurde ferner nach der Methode von Morris (1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wien 1968, E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser; Georg Thieme-Verlag Stuttgart) gemessen. Human-Zitrat-Blut wurde für 30 Sekunden mit 1 g Glasperlen in Kontakt gebracht. Nach dem Kontakt ließ man das Blut 1 Stunde lang stehen, um die Desaggregation der reversiblen Aggregate zu ermöglichen. Die Plättchen im überstehenden plättchenreichen Plasma wurden vor und nach dem Kontakt mit den Glasperlen mikroskopisch ausgezählt.

Nach diesen 3 Testmethoden zeigen zum Beispiel die folgenden Substanzen eine gute Hemmwirkung bereits in Konzentrationen von ca. 10^{-5} Mol/l:

2-[(5-Aminopentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

2-[(5-Aminopentyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

2-[(3-Aminopropyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

2-[(2-Aminoäthyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsstoffe:Beispiel A2,4-Dioxy-6-methyl-thieno/3,2-d7pyrimidin

1,7 g (0,01 mol) 3-Aminothiophen-6-methyl-2-carbonsäure-methylester und 3 g (0,05 mol) Harnstoff werden innig gemischt und 2 Stunden auf 200°C erhitzt. Es entsteht eine klare braune Schmelze, die beim Abkühlen erstarrt. Man löst in warmer 1n-Natronlauge, entfärbt mit Kohle und säuert mit 2n-Salzsäure an.

Das ausgefallene kristalline Produkt wird abgenutscht und aus Wasser umkristallisiert.

F.: > 320°C

Ausbeute: 1,4 g (77 % der Theorie)

| | | | | | |
|-----------------|----------|-------|---------|--------|---------|
| $C_7H_6N_2O_2S$ | (182,21) | Ber.: | C 46,14 | H 3,32 | N 15,38 |
| | | Gef.: | 46,02 | 3,40 | 15,25 |

Auf dieselbe Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2,4-Dioxy-7-methyl-thieno/3,2-d7pyrimidin

aus 3-Amino-4-methyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester und Harnstoff.

F.: > 300°C

Beispiel B2,4-Dichlor-6-methyl-thieno/3,2-d7pyrimidin

9,1 g (0,05 mol) 2,4-Dioxy-thieno/3,2-d7pyrimidin und 100 ml Phosphoroxychlorid werden 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt, wobei klare Lösung eintritt.

Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abgezogen, das zurückbleibende Öl in Eiswasser zersetzt und mit Chloroform extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

F.: 150°C

Ausbeute: 7,1 g (65 % der Theorie)

| | | | | | | | | |
|------------------|----------|-------|---|-------|---|------|-----|-------|
| $C_7H_4Cl_2N_2S$ | (219,11) | Ber.: | C | 38,37 | H | 1,84 | Cl. | 32,36 |
| | | Gef.: | | 38,44 | | 1,89 | | 32,17 |

Auf dieselbe Weise wurde folgende Verbindung hergestellt:

2,4-Dichlor-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2,4-Dioxy-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phosphoroxychlorid.

F.: 186°C (Äthanol)

Beispiel C

2-Chlor-4-piperidino-thieno[3,2-d]pyrimidin

5,1 g (0,025 mol) 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin werden mit 200 ml absolutem Äthanol versetzt. Zu der erhaltenen Suspension gibt man unter kräftigem Rühren und Kühlen auf 20°C 4,7 g (0,055 mol) Piperidin. Es entsteht eine klare Lösung, aus der sich nach kurzer Zeit eine kristalline Verbindung abscheidet. Die Reaktionsmischung wird noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man saugt ab, wäscht das Produkt mit Wasser und Äthanol und kristallisiert aus Äthanol um.

F.: 127 - 128°C

Ausbeute: 5,2 g (82 % der Theorie)

$C_{11}H_{12}ClN_3S$ (253,76) Ber.: C 52,07 H 4,77 Cl 13,97
Gef.: 51,98 4,82 14,09

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 2-Chlor-4-dimethylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und Dimethylamin.
F. 163°C (Aceton)
- b) 2-Chlor-4-methylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und Methylamin
F.: 253°C (Aceton/Äthanol 1 : 1)
- c) 2-Chlor-4-n-propylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und n-Propylamin
F.: 96°C (Petroläther/Essigester 10 : 1)
- d) 2-Chlor-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und Diäthanolamin
F.: 143 - 144°C (Essigester/Äthanol 2 : 1)
- e) 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin
aus 2,4-Dichlor-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Morpholin
F.: 128°C (Äthanol)

Beispiel D

2-(3-Hydroxypropyl)-methyl-amino-7-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid

5,1 g (0,02 mol) 2-Chlor-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 20 ml 3-Methylamino-1-propanol werden 4 Stunden auf 120°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen gießt man die klare Lösung in Wasser, wobei sich ein Öl abscheidet. Dieses wird in Äthanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure im Überschuß versetzt.

Bei Zugabe von Aceton fällt das Hydrochlorid in Form weißer Kristalle aus.

Man nutsch ab und kristallisiert aus Äthanol/Aceton (2:1) um.

Ausbeute: 5,8 g (85 % der Theorie)

F.: 203°C

$C_{14}H_{21}ClN_4O_2S$ (344,88)

Ber.: C 48,75 H 6,13 N 16,24 Cl 10,27

Gef.: 48,75 6,34 16,15 10,33

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

a) 2-/(3-Hydroxypropyl)-äthyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 3-Äthyl-amino-1-propanol.

F. des Hydrochlorids: 235°C (Äthanol/Aceton 2 : 1)

b) 2-/(4-Hydroxybutyl)-methyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 4-Methyl-amino-1-butanol.

F.: des Hydrochlorids: 217°C (Äthanol/Aceton 2 : 1)

c) 2-/(4-Hydroxybutyl)-äthyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 4-Äthyl-amino-1-butanol.

F. des Hydrochlorids: 226 - 227°C (Äthanol/Aceton 2 : 1)

- d) 2-/(4-Hydroxybutyl)-n-propyl-amino7-4-morpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin
aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 4-n-Propylamino-1-butanol.
F. des Hydrochlorids: 160 - 163°C (Äthanol/Aceton 2 : 1)
- e) 2-/(4-Hydroxybutyl)-n-butyl-amino7-4-morpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin
aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 4-n-Butylamino-1-butanol.
F. des Hydrochlorids: 162-165°C (Äthanol/Aceton 2 : 1)
- f) 2-/(5-Hydroxypentyl)-äthyl-amino7-4-morpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin
aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno /3,2-d7pyrimidin und 5-Äthyl-amino-1-pentanol.
F. des Hydrochlorids: 115 - 120°C (Äthanol)
- g) 2-/(6-Hydroxyhexyl)-methyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-
pyrimidin
aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 6-Methyl-amino-1-hexanol.
F. des Hydrochlorids: 115°C (Äthanol)
- h) 2-/(6-Hydroxyhexyl)-äthyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-
pyrimidin
aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 6-Äthyl-amino-1-hexanol
RF: 0,5; Kieselgel G der Fa. Merck, (Petroläther/Essigester 1:1)

4) 2-[(5-Hydroxypentyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno-
[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 5-n-Butyl-
amino-1-pentanol.

F. des Hydrochlorids: 90°C (Isopropanol/Petroläther)

Beispiel E

2-[(3-Chlorpropyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d] -
pyrimidin-hydrochlorid

15,4 g (0,05 mol) 2-[(3-Hydroxypropyl)-methyl-amino]-4-morpholino-
thieno[3,2-d]pyrimidin werden mit 30 ml Thionylchlorid versetzt
und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Dann wird das
überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abgezogen und der Rück-
stand mit Aceton oder Äther versetzt. Der farblose kristalline
Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol/Aceton
(1:1) umkristallisiert.

F.: 180°C

Ausbeute: 17,6 g (97 % der Theorie)

C₁₄H₂₀Cl₂N₄OS (363,32)

| | | | | | | | | |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| Ber.: | C | 46,25 | H | 5,54 | N | 15,43 | Cl | 19,53 |
| Gef.: | | 46,00 | | 5,62 | | 15,37 | | 19,55 |

In gleicher Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2-[(4-Chlorbutyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-
pyrimidin-hydrochlorid

aus 2-[(4-Hydroxybutyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno-
[3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.

F.: 205 - 208°C (Äthanol/Aceton 1 : 1)

109882/1839

- b) 2-/[4-Chlorbutyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid
 aus 2-/[4-Hydroxybutyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno-
 [3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.
 F.: 165°C (Äthanol/Aceton 1 : 1)
- c) 2-/[4-Chlorbutyl)-n-propyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid
 aus 2-/[4-Hydroxybutyl)-n-propyl-amino]-4-morpholino-thieno-
 [3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.
 F.: 195°C (Äthanol/Aceton 1 : 1)
- d) 2-/[4-Chlorbutyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid
 aus 2-/[4-Hydroxybutyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno-
 [3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.
 F.: 187 - 188°C (Äthanol/Aceton 1 : 1)
- e) 2-/[5-Chlorpentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid
 aus 2-/[5-Hydroxypentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno-
 [3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.
 F.: 183 - 185°C (Äthanol/Aceton 1 : 1)
- f) 2-/[5-Chlorpentyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin
 aus 2-/[5-Hydroxypentyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno-
 [3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.
 Öl, RF = 0,8 Kieselgel G der Fa. Merck, Petroläther/Essig-
 ester 1 : 1

g) 2-[(6-Chlorhexyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin

aus 2-[(6-Hydroxyhexyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und Thionylchlorid.

Öl, RF = 0,8 Kieselgel G der Firma Merck,

Petroläther/Essigester 1 : 1

h) 2-[(6-Chlorhexyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin

aus 2-[(6-Hydroxyhexyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin u. Thionylchlorid.

Öl, RF = 0,8 Kieselgel G der Fa. Merck,

Petroläther/Essigester 1 : 1

Beispiel F

2-Methylmercapto-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

2,16 g (0,01 mol) 2-Methylmercapto-4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin (hergestellt aus 2-Methylmercapto-4-oxy-thieno[3,2-d]pyrimidin u. Phosphoroxychlorid, Schmp.: 71-73°C) werden mit 30ml absolutem Äthanol versetzt. Zu der erhaltenen Suspension gibt man unter kräftigem Rühren und Kühlen auf 20°C 1,74 g (0,02 mol) Morpholin.

Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man saugt ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und kristallisiert aus Äthanol um.

109882/1839

F.: 138 - 140°C

Ausbeute: 2,05 g (77 % der Theorie)

$C_{11}H_{13}N_3OS_2$ (267,38) Ber.: C 49,44 H 4,90 N 15,72
Gef.: 49,21 4,95 15,84

Beispiel G

2-Methylsulfonyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 2,67 g (0,01 mol) 2-Methylmercapto-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin in 25 ml Eisessig werden bei 25°C innerhalb von 15 Minuten 3,5 g (0,022 mol) Kaliumpermanganat, gelöst in 25 ml Wasser, getropft.

Danach wird das Reaktionsgemisch 2 3/4 Stunden bei 25°C gerührt. Man entfärbt mit Natriumbisulfit-Lösung, versetzt mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid.

Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Den verbleibenden Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um.

F.: 191 - 193°C

Ausbeute: 1,84 g (62 % der Theorie)

$C_{11}H_{13}N_3O_3S_2$ (299,38) Ber.: C 44,12 H 4,38 N 14,03
Gef.: 44,19 4,45 13,90

Beispiel H2-(2-Amino-äthylamino)-4-mercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin

2,1 g (0,01 mol) 2-(2-Amino-äthylamino)-4-oxo-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,5 g (0,011 mol) Phosphorpentasulfid werden in 25 ml absolutem Pyridin 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt.

Die klare Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man versetzt mit 20 ml Wasser, erhitzt eine Stunde zum Sieden und kühlt auf 5°C ab.

Durch Zugabe von 2n-Natronlauge wird ein p_H -Wert von 12 eingestellt, die resultierende Lösung über Aktivkohle filtriert und das 2-(2-Amino-äthylamino)-4-mercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin mittels Eisessig ausgefällt.

Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Dimethylformamid um.

F.: 249 - 250° C (Zers.)

Ausbeute: 0,9 g (40 % der Theorie)

| | | | | | | | |
|-------------------|----------|---------|-------|---|------|---|-------|
| $C_8H_{10}N_4S_2$ | (226,33) | Ber.: C | 42,46 | H | 4,45 | N | 24,76 |
| | | Gef.: | 42,33 | | 4,47 | | 24,57 |

Beispiel I2-(2-Amino-äthylamino)-4-methylmercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin

2,26 g (0,01 mol) 2-(2-Amino-äthylamino)-4-mercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in 40 ml 0,25 n-Kalilauge gelöst.

Man kühlt auf 0°C ab und tropft unter Rühren 1,42 g (0,01 mol) Methyljodid zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein Öl ab.

Das Reaktionsgemisch wird insgesamt 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit Chloroform mehrmals extrahiert. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Äther um.

F.: 75°C (Zers.)

Ausbeute: 1,9 g (79 % der Theorie)

| | | | | | |
|-------------------|----------|-------|---------|--------|---------|
| $C_9H_{12}N_4S_2$ | (240,36) | Ber.: | C 44,96 | H 5,03 | N 23,31 |
| | | Gef.: | 45,13 | 5,10 | 23,18 |

Beispiel J

2-/(2-Cyanäthyl)-n-butyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin

5,2 g (0,02 mol) 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 20 ml 3-n-Butylamino-propionitril werden 10 Stunden auf 150°C erhitzt. Danach destilliert man das überschüssige 3-n-Butylamino-propionitril im Vakuum ab, gießt den Rückstand in Wasser und extrahiert mehrere Male mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petroläther/Essigester 2:1) gewinnt man nach Abdestillieren des Eluierungsmittels das gewünschte Produkt als gelbes Öl. Durch Versetzen mit methanolischer Salzsäure und Zugabe von Aceton fällt man das kristalline Hydrochlorid aus.

F.: 182 - 185°C (Isopropanol)

Ausbeute: 5,0 g (65,4 % der Theorie)

$C_{17}H_{24}ClN_5OS$ (381,96)

| | | | | | |
|-------|---------|--------|---------|---------|--------|
| Ber.: | C 53,45 | H 6,33 | N 18,33 | Cl 9,27 | S 8,38 |
| Gef.: | 53,50 | 6,59 | 18,45 | 9,02 | 8,33 |

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

a) 2-/(2-Cyanäthyl)-äthyl-amino-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin-hydrochlorid

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 3-Äthyl-amino-propionitril.

F.: 180°C (Isopropanol)

b) 2-/(2-Cyanäthyl)-methyl-amino-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 3-Methyl-amino-propionitril.

F.: 100 - 101°C (Isopropanol).

109882/1839

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

2-(2-Amino-äthylamino)-4-piperidino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid

5,1 g (0,02 mol) 2-Chlor-4-piperidino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 20 ml 1,2-Diamino-äthan werden 30 Minuten auf 120°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in Eiswasser gegossen, die wäßrige Lösung mit 30%iger Natronlauge stark alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert.

Man wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Der nichtkristalline Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,2 - 0,5 mm, Merck; Laufmittel: Aceton/Methanol = 7 : 3).

Die einheitlichen Fraktionen werden eingedampft.

Man löst das verbleibende, nicht kristalline 2-(2-Amino-äthylamino)-4-piperidino-thieno[3,2-d]pyrimidin in absolutem Äther und fällt mit ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid. Dieses wird abgenutscht, mit Äther nachgewaschen und aus absolutem Äthanol umkristallisiert.

F.: 275 - 277°C (Zers.)

Ausbeute: 3,9 g (56 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}Cl_2N_5S$ (350,32) Ber.: C 44,60 H 6,04 N 20,00 Cl 20,23
Gef.: 44,40 6,21 19,80 20,45

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

- a) 2-(4-Amino-butylamino)-4-piperidino-thieno/3,2-d/pyrimidin
aus 2-Chlor-4-piperidino-thieno/3,2-d/pyrimidin und 1,4-Diamino-butan.
F. des Dihydrochlorids: 219°C (Äthanol/Aceton 1 : 5)
- b) 2-(6-Amino-hexylamino)-4-piperidino-thieno/3,2-d/pyrimidin
aus 2-Chlor-4-piperidino-thieno/3,2-d/pyrimidin und 1,6-Diamino-hexan.
F. des Dihydrochlorids: 281 - 283°C (Äthanol/Aceton 1:5)
- c) 2-(3-Amino-propylamino)-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin
aus 2-Chlor-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin und 1,3-Diamino-propan.
F. des Dihydrochlorids: 269 - 271° C (Methanol)
- d) 2-(4-Amino-butylamino)-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin
aus 2-Chlor-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin und 1,4-Diamino-butan.
F. des Dihydrochlorids: 280°C (Äthanol)
- e) 2-(6-Amino-hexylamino)-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin
aus 2-Chlor-4-dimethylamino-thieno/3,2-d/pyrimidin und 1,6-Diamino-hexan.
F. des Dihydrochlorids: 265 - 266°C (Äthanol/Aceton)

- f) 2-(4-Amino-butylamino)-6-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin
aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin
und 1,4-Diamino-butan.
F. des Dihydrochlorids: 315 - 316°C (Äthanol)
- g) 2-(5-Amino-pentylamino)-6-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin
aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und
1,5-Diamino-pentan.
F. des Dihydrochlorids: 302 - 305°C (Äthanol)
- h) 2-(2-Amino-äthylamino)-7-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin
aus 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und
1,2-Diamino-äthan
F. des Dihydrochlorids: 290°C (Zers.) (Methanol)
- i) 2-(5-Amino-pentylamino)-7-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin
aus 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin und
1,5-Diamino-pentan.
F. des Dihydrochlorids: 250°C (Äthanol)
- j) 2-(2-Amino-äthylamino)-4-methylamino-thieno/3,2-d7pyrimidin
aus 2-Chlor-4-methylamino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 1,2-Diamino-äthan.
F. des Dihydrochlorids: 280°C (Zers.) (Äthanol/Aceton 1:3)
- k) 2-(4-Amino-butylamino)-4-methylamino-thieno/3,2-d7pyrimidin
aus 2-Chlor-4-methylamino-thieno/3,2-d7pyrimidin und 1,4-Diamino-butan.
F. des Dihydrochlorids: 300°C (Zers.) (Äthanol/Aceton)

1) 2-(6-Amino-hexylamino)-4-methylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-methylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 1,6-Diamino-hexan.

F. des Dihydrochlorids: 241°C (Äthanol/Aceton)

m) 2-(2-Amino-äthylamino)-4-n-propylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-n-propylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 1,2-Diamino-äthan.

F. des Dihydrochlorids: 246 - 247°C (Äthanol/Aceton 1:3)

n) 2-(4-Amino-butylamino)-4-n-propylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-n-propylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 1,4-Diamino-butan.

F. des Dihydrochlorids: 216 - 217°C (Äthanol/Aceton 1 : 3)

Beispiel 2

2-[(4-Aminobutyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid

9,5 g (0,025 mol) 2-[(4-Chlorbutyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin-hydrochlorid werden zusammen mit 10,0 g (0,054 mol) Phthalimid-Kalium in 75 ml Dimethylformamid 14 Stunden auf 145°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

F.: 140°C

Ausbeute: 5,5 g (49 % der Theorie)

109882/1839

1,75 g (0,025 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 12,5 ml 4-normaler methanolischer Natrium-methylat-Lösung (0,05 mol) versetzt. Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Natriumchlorids gibt man zum Filtrat 3,0 g (0,0066 mol) der Phthalimidoverbindung in 20 ml Äthanol und rührt das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Absaugen des gallertartigen Niederschlags (Natriumsalz des N-Hydroxy-phthalimids) wird das Filtrat mit methanolischer Salzsäure versetzt und etwas eingeeengt. Das ausgefallene kristalline Produkt wird abgesaugt und aus Äthanol/Aceton umkristallisiert.

F.: 260°C

Ausbeute: 1,35 g (51,5 % der Theorie)

$C_{15}H_{25}Cl_2N_5OS$ (394,38) Ber.: C 45,70 H 6,40 N 17,76 S 8,12
Gef.: 45,70 6,47 17,90 8,17

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

a) 2-/[4-Aminobutyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-/[4-Chlorbutyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.

F.: 259 - 261°C (Äthanol/Aceton)

b) 2-/[4-Aminobutyl)-n-propyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-/[4-Chlorbutyl)-n-propyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.

F.: 185°C (Äthanol/Aceton)

109882/1839

- c) 2-[(4-Aminobutyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-[(4-Chlorbutyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.
F.: 230°C (Äthanol/Aceton)
- d) 2-[(5-Aminopentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-[(5-Chlorpentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.
F.: 236 - 238°C (Essigester/Methanol 3 : 1)
- e) 2-[(6-Aminohexyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-[(6-Chlorhexyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.
F.: 227 - 228°C (Äthanol)
- f) 2-[(6-Aminohexyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin
aus 2-[(6-Chlorhexyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phthalimid-Kalium und Hydroxylamin.
Gelbes Öl (R_F = 0,5, Kieselgel, Methanol/Ammoniak 9 : 1)

BAD ORIGINAL

Beispiel 32-(2-Amino-äthylamino)-4-diäthanolamino-7-methyl-thieno/3,2-d7-pyrimidin-dihydrochlorid

2,87 g (0,01 mol) 2-Chlor-4-diäthanolamino-7-methyl-thieno-3,2-d7pyrimidin (dargestellt aus 2,4-Dichlor-7-methyl-thieno-3,2-d7pyrimidin und Diäthanolamin) und 10 ml 1,2-Diaminoäthan werden 4 Stunden auf 120°C erhitzt. Danach destilliert man das überschüssige Amin im Vakuum ab und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,2 - 0,5 mm, Merck; Laufmittel: Methanol/konz. Ammoniak = 9 : 1).

Die einheitlichen Fraktionen werden eingedampft. Das verbleibende, nicht kristalline 2-(2-Amino-äthylamino)-4-diäthanolamino-7-methyl-thieno3,2-d7pyrimidin wird in überschüssiger äthanolischer Salzsäure gelöst, zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äthanol (3 : 1) umkristallisiert.

F.: 235°C (Zers.)

Ausbeute: 2,6 g (68 % der Theorie)

| | | | | |
|------------------------------------|-------|---------|--------|---------|
| $C_{13}H_{23}Cl_2N_5O_2S$ (384,34) | Ber.: | C 40,62 | H 6,03 | N 18,22 |
| | Gef.: | 40,45 | 6,18 | 18,11 |

2-(2-Amino-äthylamino)-7-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin-dihydrochlorid

3,84 g (0,01 mol) 2-(2-Amino-äthylamino)-4-diäthanolamino-7-methyl-thieno3,2-d7pyrimidin-dihydrochlorid werden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluß 3 Tage bei 20°C stehen gelassen.

Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, stellt mit 40%iger Natronlauge stark alkalisch und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid.

Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Es fällt das Dihydrochlorid des 2-(2-Amino-äthylamino)-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidins aus, welches abgenutscht, mit Äther nachgewaschen und aus Methanol umkristallisiert wird.

F.: 335°C (Zers.)

Ausbeute: 1,98 g (54 % der Theorie)

| | | | |
|----------------------------------|---------------|--------|---------|
| $C_{13}H_{21}Cl_2N_5OS$ (366,33) | Ber.: C 42,70 | H 5,77 | N 19,10 |
| | Gef.: 42,50 | 5,88 | 18,95 |

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

a) 2-[(3-Aminopropyl)-äthyl-amino]-7-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-[(3-Aminopropyl)-äthyl-amino]-7-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid und konzentrierter Schwefelsäure.

F.: 280°C (Äthanol)

b) 2-[(5-Aminopentyl)-äthyl-amino]-7-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-[(5-Aminopentyl)-äthyl-amino]-7-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid und konzentrierter Schwefelsäure.

F.: 236 - 238°C (Essigester/Methanol 3 : 1)

c) 2-[(6-Aminohexyl)-methyl-amino]-7-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-[(6-Aminohexyl)-methyl-amino]-7-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid und konzentrierter Schwefelsäure.

F.: 227 - 228°C (Äthanol)

d) 2-[(4-Aminobutyl)-n-butyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-[(4-Aminobutyl)-n-butyl-amino]-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid und konzentrierter Schwefelsäure.

F.: 280°C (Äthanol/Aceton).

e) 2-[(2-Aminoäthyl)-iso-propyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-[(2-Aminoäthyl)-iso-propyl-amino]-4-diäthanolamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-dihydrochlorid und konzentrierter Schwefelsäure.

F.: 278 - 280°C (Äthanol)

Beispiel 4

2-[(3-Aminopropyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

10,7 g (0,035 mol) 2-[(2-Cyanäthyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in 200 ml methanolischem Ammoniak gelöst und zusammen mit 10 g Raney-Nickel im Autoklaven bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 100 at 8 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats wird der Rückstand mit Wasser versetzt und die Lösung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf $p_H=6$ eingestellt. Nach Extrahieren mit Chloroform wird die wässrige Phase alkalisch gestellt und wiederum mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Isopropanol aufgenommen und durch Zugabe von ätherischer Salzsäure in das kristalline Dihydrochlorid übergeführt.

F.: 245 - 248°C (Äthanol)

Ausbeute: 5,2 g (39,1 % der Theorie)

Auf dieselbe Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) 2-/(3-Aminopropyl)-äthyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d-7-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-/(2-Cyanäthyl)-äthyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d-7-pyrimidin und Wasserstoff/Raney-Nickel.

F.: 280°C (Äthanol)

- b) 2-/(3-Aminopropyl)-n-butyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d-7-pyrimidin-dihydrochlorid
aus 2-/(2-Cyanäthyl)-n-butyl-amino-7-4-morpholino-thieno-
/3,2-d-7pyrimidin und Wasserstoff/Raney-Nickel

F.: 279 - 281°C (Isopropanol)

Beispiel 5

2-/2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-äthyl-amino-7-4-morpholino-thieno/3,2-d-7pyrimidin

2,56 g (0,01 mol) 2-Chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d-7pyrimidin und 7,63 g (0,03 mol) 2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-äthylamin werden 6 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man die gelbe Lösung in Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Benzol/Aceton/Methanol 60:25:15 + 1 % Ammoniak) gewinnt man nach Abdestillieren des Eluierungsmittels das gewünschte Produkt in kristalliner Form.

109882/1839

BAD ORIGINAL

F.: 123 - 125°C (Methanol)

Ausbeute: 4,0 g (87 % der Theorie)

Durch Behandeln mit methanolischer Salzsäure erhält man das Hydrochlorid.

F.: 249 - 251°C (Methanol)

C₂₁H₂₈ClN₅O₃S₂ (498,08)

| | | | | | | | | | | |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|------|---|-------|
| Ber.: | C | 50,64 | H | 5,67 | N | 14,06 | Cl | 7,12 | S | 12,87 |
| Gef.: | | 50,85 | | 5,74 | | 13,95 | | 7,19 | | 12,60 |

2-[(2-Aminoäthyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin-dihydrochlorid

4,6 (0,01 mol) 2-[(2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin werden zusammen mit 50 ml einer 40-prozentigen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und 1,8g(0,02 mol) Phenol 6 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und durch Zugabe von Salzsäure stark sauer gestellt. Nach Extraktion mit Diäthyläther wird die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat unter Kühlung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Der ölige Rückstand wird durch Zugabe von methanolischer Salzsäure in das kristalline Dihydrochlorid übergeführt.

F.: 284 - 285°C (Äthanol)

Ausbeute: 1,2 g (32 % der Theorie)

| | | | | | | | | |
|---|----------|-------|---|-------|----|-------|---|------|
| C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ OS | (380,27) | Ber.: | N | 18,45 | Cl | 18,65 | S | 8,42 |
| | | Gef.: | | 18,25 | | 18,40 | | 8,23 |

In gleicher Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2-/(2-Aminoäthyl)-methyl-amino7-6-methyl-4-morpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-methylamino7-6-methyl-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 270-273°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

F.: 293 - 295°C (Äthanol)

b) 2-/(2-Aminoäthyl)-n-propyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-
pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-n-propylamino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 218 - 222°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

F.: 273 - 275°C (Methanol)

c) 2-/(2-Aminoäthyl)-iso-propyl-amino7-4-morpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-iso-propylamino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 228 - 230°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

F.: 278 - 280°C (Äthanol)

d) 2-/(2-Aminoäthyl)-n-butyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-
pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(2-(p-Toluolsulfonamido)-äthyl-n-butylamino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 214 - 215°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

F.: 271 - 274°C (Äthanol)

e) 2-/(3-Aminopropyl)-äthyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(3-(p-Toluolsulfonamido)-propyl-äthylamino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 118 - 120°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

F.: 280°C (Äthanol)

f) 2-/(3-Aminopropyl)-n-propyl-amino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7-pyrimidin-dihydrochlorid

aus 2-/(3-(p-Toluolsulfonamido)-propyl-n-propylamino7-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 111°C) und Bromwasserstoff/Eisessig.

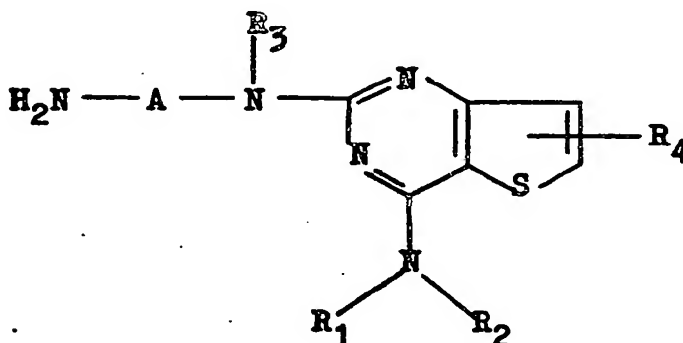
F.: 291 - 293°C (Äthanol)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze lassen sich nach an sich bekannten Methoden auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen in übliche pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 5 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, die Tagesdosis 100 bis 200 mg.

P a t e n t a n s p r ü c h e

=====

- 1.) Neue 2-Aminoalkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel



I,

in der

R_1 und R_2 , die gleich oder voneinander verschieden sein können, Wasserstoffatome oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, wobei die Reste R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom auch einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen, heterocyclischen Ring bilden können, der gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom unterbrochen und/oder durch einen Alkylrest oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann,

R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen und

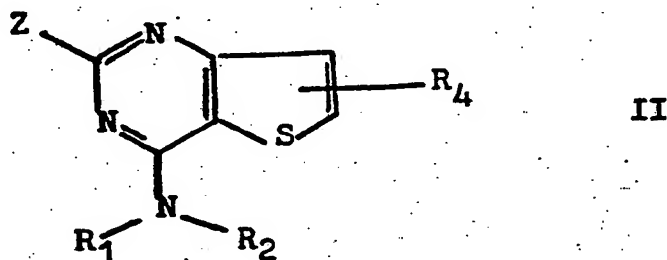
A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

109882/1839

- 2.) 2-[(5-Aminopentyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 3.) 2-[(5-Aminopentyl)-methyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 4.) 2-[(3-Aminopropyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 5.) 2-[(2-Aminoäthyl)-äthyl-amino]-4-morpholino-thieno[3,2-d]-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.

6.) Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Aminoalkylamino-thieno[3,2-d]pyrimidinen der obigen allgemeinen Formel I sowie von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der

R_1 , R_2 und R_4 wie eingangs definiert sind und

Z ein Halogenatom, eine substituierte Mercaptogruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Diamin der allgemeinen Formel III,



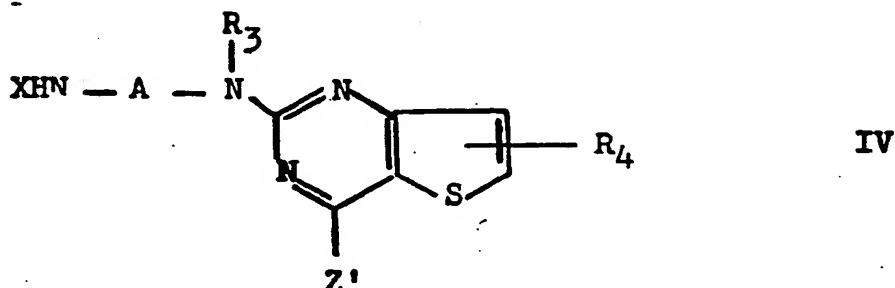
109882/1839

in der

A und R_3 wie eingangs definiert und

X ein Wasserstoffatom oder einen Schutzrest darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein Schutzrest X abgespalten wird oder

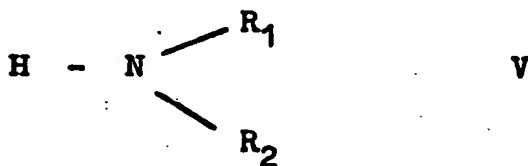
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der

A, X, R_3 und R_4 , wie eingangs definiert sind und

Z' ein Halogenatom, eine freie oder substituierte Mercapto-
gruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem
Amin der allgemeinen Formel V,

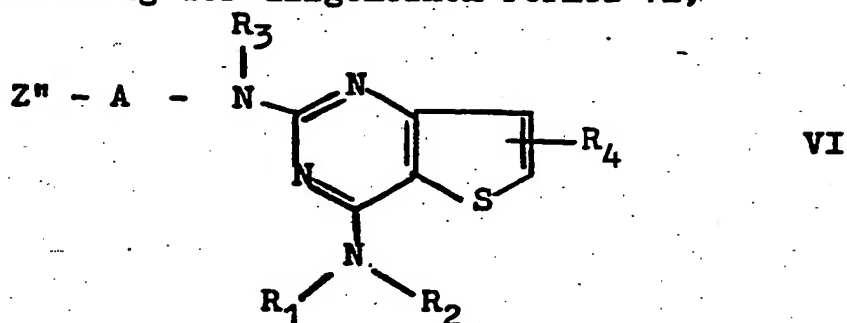


in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, umgesetzt und ge-

gebenenfalls anschließend ein Schutzrest X abgespalten wird
oder

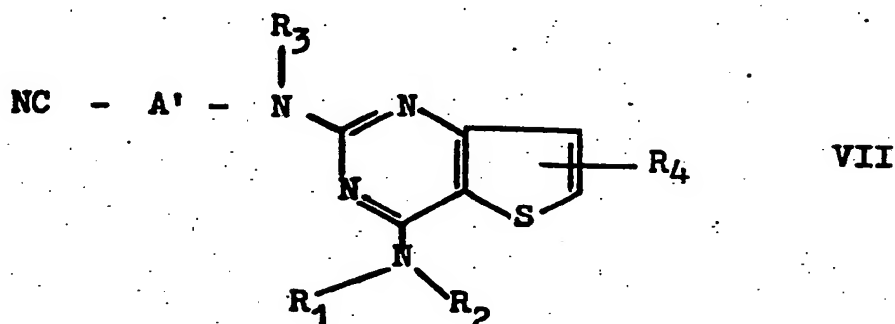
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der

A, R₁, R₂, R₃ und R₄, wie eingangs definiert sind und Z'' ein Halogenatom bedeutet, mit Ammoniak oder mit einem Carbonsäureamid bzw. -imid oder mit deren Metallsalzen umgesetzt wird und im Falle einer Umsetzung mit einem Carbonsäureamid bzw. -imid oder mit einem Metallsalz des Carbonsäureimids aus dem hierbei entstehenden Carbonsäurederivat anschließend den Carbonsäurerest mit Säuren oder Basen abgespalten wird oder

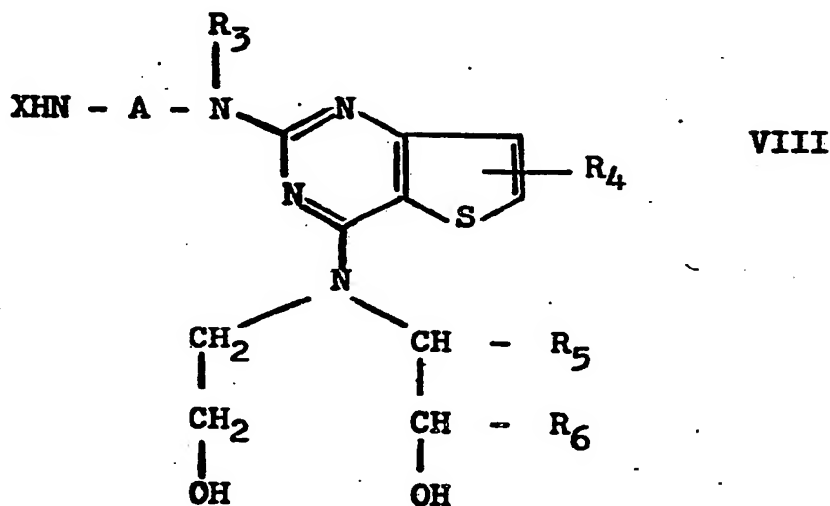
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



in der

R₁, R₂, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind und A' die Bedeutung des Restes A, jedoch um eine Methylengruppe verkürzt, besitzt, katalytisch reduziert wird oder

- e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch einen Alkylrest substituierten Morpholinring bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



in der

A, R_3 , R_4 und X wie eingangs definiert sind und

R_5 und R_6 Wasserstoffatome oder einer der Reste R_5 oder R_6 einen Alkylrest und der andere der Reste R_5 oder R_6 ein Wasserstoffatom darstellen, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels intramolekular cyclisiert wird und gegebenenfalls anschließend ein Schutzrest X abgespalten wird und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I anschließend in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt wird.

109882/1839

- 109882 / 1839

14. Verfahren nach den Ansprüchen 6a, 12 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 6-14, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines leichtflüchtigen Reaktionspartners die Umsetzung in einem geschlossenen Gefäß erfolgt.
16. Arzneimittelzubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I neben Träger- und Hilfsstoffen.
17. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I den Träger- und Hilfsstoffen beigemischt werden.

109882/1839